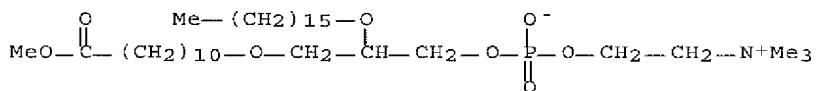
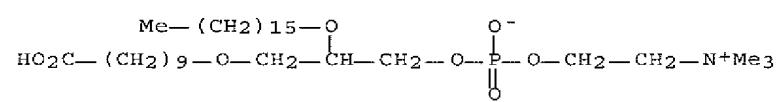


L209 ANSWER 24 OF 32 HCAPLUS COPYRIGHT 2008 ACS on STN  
ACCESSION NUMBER: 1984:530525 HCAPLUS Full-text  
DOCUMENT NUMBER: 101:130525  
ORIGINAL REFERENCE NO.: 101:19853a,19856a  
TITLE: 1-( $\omega$ -Carboxyalkyl)-2-alkylglycero-3-phosphatides  
INVENTOR(S): Berchtold, Rudolf  
PATENT ASSIGNEE(S): Switz.  
SOURCE: Patentschrift (Switz.), 4 pp.  
CODEN: SWXXAS  
DOCUMENT TYPE: Patent  
LANGUAGE: German  
FAMILY ACC. NUM. COUNT: 1  
PATENT INFORMATION:

PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
CH 642665	A5	19840430	CH 1979-1177 CH 1979-1177	19790208 19790208
PRIORITY APPLN. INFO.:				
OTHER SOURCE(S): CASREACT 101:130525				
AB	HO <sub>2</sub> C(CH <sub>2</sub> )nOCH <sub>2</sub> CH(OR)CH <sub>2</sub> OP(O)(OH)OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N+Me <sub>3</sub> OH- (I, n = 4-22; R = C <sub>5</sub> -23 alkyl) were prepared. Thus, (HOCH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CHO(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> Me was O-benzylated and treated with Br(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> CO <sub>2</sub> Me followed by hydrogenolysis to give MeO <sub>2</sub> C(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> OCH <sub>2</sub> CH[O(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> Me]CH <sub>2</sub> OH which was treated with BrCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> P(O)Cl <sub>2</sub> and Me <sub>3</sub> N to give MeO <sub>2</sub> C(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> OCH <sub>2</sub> CH[O(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> Me]CH <sub>2</sub> OP(O)(O-)OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N+Me <sub>3</sub> . Saponification of this ester gave I [n = 10, R = (CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> Me].			
IC	C07F009-10			
CC	26-9 (Biomolecules and Their Synthetic Analogs)			
IT	91921-88-9P 91921-90-3P 91921-92-5P 91921-94-7P			
	RL: RCT (Reactant); SPN (Synthetic preparation); PREP (Preparation); RACT (Reactant or reagent) (preparation and saponification of)			
IT	91921-89-0P 91921-91-4P 91921-93-6P 91921-95-8P			
	RL: SPN (Synthetic preparation); PREP (Preparation) (preparation of)			
IT	91921-88-9P			
	RL: RCT (Reactant); SPN (Synthetic preparation); PREP (Preparation); RACT (Reactant or reagent) (preparation and saponification of)			
RN	91921-88-9 HCAPLUS			
CN	2,14,18,20-Tetraoxa-19-phosphadocosan-22-aminium, 16-(hexadecyloxy)-19-hydroxy-N,N,N-trimethyl-3-oxo-, inner salt 19-oxide (CA INDEX NAME)			



IT 91921-89-0P  
RL: SPN (Synthetic preparation); PREP (Preparation)  
(preparation of)  
RN 91921-89-0 HCAPIPLUS  
CN 3,5,8-Trioxa-4-phosphatetraacosan-1-aminium, 7-[[[(9-  
carboxynonyl)oxy]methyl]-4-hydroxy-N,N,N-trimethyl-, inner salt 4-oxide  
(CA INDEX NAME)





**Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein**  
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

## ⑫ PATENTSCHRIFT A5

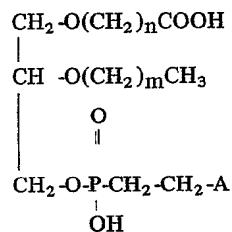
⑪

**642 665**

⑯ Gesuchsnummer:	1177/79	⑯ Inhaber:	Rudolf Berchtold, Bern
⑯ Anmeldungsdatum:	08.02.1979	⑯ Erfinder:	Rudolf Berchtold, Bern
⑯ Patent erteilt:	30.04.1984	⑯ Vertreter:	Bovard AG, Bern 25
⑯ Patentschrift veröffentlicht:	30.04.1984		

**⑤4 Verfahren zur Herstellung von 1-(omega-Carboxyalkyl)-2-alkyl-glycero-3-phosphatiden.**

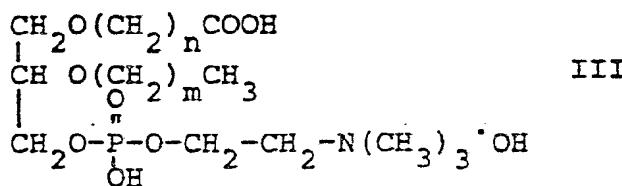
⑤7 Es werden Phospholipide der Formel



worin A  $\text{-N(CH}_3\text{)}_3\text{.OH}$ , Monomethylamino, Dimethylamino oder Amino; n und m eine ganze Zahl von 4-22 bedeuten, hergestellt, indem entsprechende 1-( $\omega$ -Methoxycarbonylalkyl)-2-alkyl-glycerine mit  $\beta$ -Bromäthylphosphorsäuredichlorid umgesetzt werden und das Brom durch den entsprechenden Rest des Amins ausgetauscht und die erhaltene Verbindung verseift wird. Die Verbindungen besitzen interessante pharmakologische Eigenschaften. Sie können über die freie Carboxygruppe an Chromatographieharze gebunden werden.

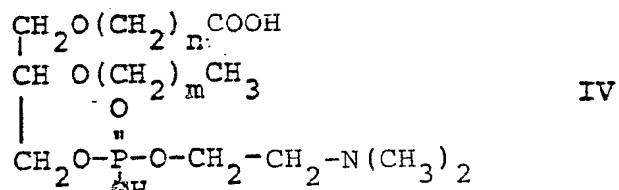
## PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von 1-( $\omega$ -Carboxyalkyl)-2-alkyl-glycero-3-phosphorylcholin der Formel III



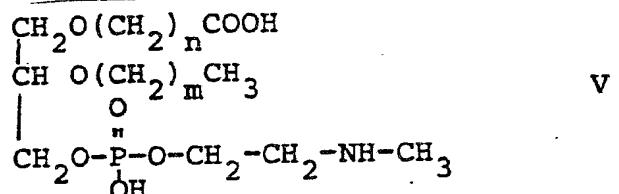
worin n und m unabhängig voneinander eine ganze Zahl von 4-22 bedeuten, dadurch gekennzeichnet, dass ein entsprechendes 1-( $\omega$ -Methoxycarbonylalkyl)-2-alkyl glycerin mit  $\beta$ -Bromäthyl-phosphorsäuredichlorid verestert wird, das Brom durch den Rest -N(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>OH ausgetauscht und die erhaltene Verbindung zur Verbindung der Formel III verseift wird.

2. Verfahren zur Herstellung von 1-( $\omega$ -Carboxyalkyl)-2-alkyl-glycero-3-phosphoryl-N,N-dimethyläthanolamin der Formel IV



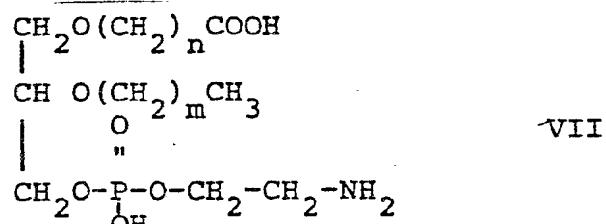
worin n und m unabhängig voneinander eine ganze Zahl von 4-22 bedeuten, dadurch gekennzeichnet, dass ein entsprechendes 1-( $\omega$ -Methoxycarbonylalkyl)-2-alkylglycerin mit  $\beta$ -Bromäthyl-phosphorsäuredichlorid verestert wird, das Brom durch Dimethylamino ausgetauscht und die erhaltene Verbindung zur Verbindung der Formel IV verseift wird.

3. Verfahren zur Herstellung von 1-( $\omega$ -Carboxyalkyl)-2-alkyl-glycero-3-phosphoryl-N-methyläthanolamin der Formel V



worin n und m jeweils unabhängig voneinander eine ganze Zahl von 4-22 bedeuten, dadurch gekennzeichnet, dass ein entsprechendes 1-( $\omega$ -Methoxycarbonylalkyl)-2-alkylglycerin mit  $\beta$ -Bromäthylphosphorsäuredichlorid verestert wird, das Brom durch Benzylmethylamino ausgetauscht und die erhaltene Verbindung durch katalytische Entbenzylierung und Verseifung in eine Verbindung der Formel V übergeführt wird.

4. Verfahren zur Herstellung von 1-( $\omega$ -Carboxyalkyl)-2-alkyl-glycero-3-phosphoryl-äthanolamin der Formel VII



worin n und m jeweils unabhängig voneinander eine ganze Zahl von 4-22 bedeuten, dadurch gekennzeichnet, dass ein entspre-

chendes 1-( $\omega$ -Methoxycarbonylalkyl)-2-alkylglycerin mit Dichlorphosphorsäureäthyl-phthalimid verestert wird, die Phthalsäure-Schutzgruppe mit Hydrazinhydrat abgespalten und die erhaltene Verbindung zu einer Verbindung der Formel VII 5 verseift wird.

5. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von 1-(10-Carboxydecyl)-2-hexadecyl-glycero-3-phosphorylcholin.

6. Verfahren nach Anspruch 2 zur Herstellung von 1-(10-Carboxydecyl)-2-hexadecyl-glycero-3-phosphoryl-N,N-dimethyläthanolamin.

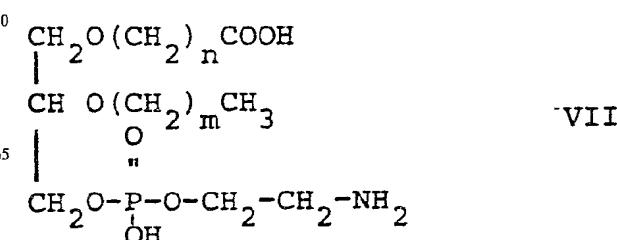
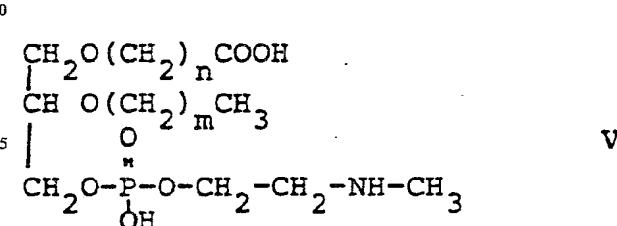
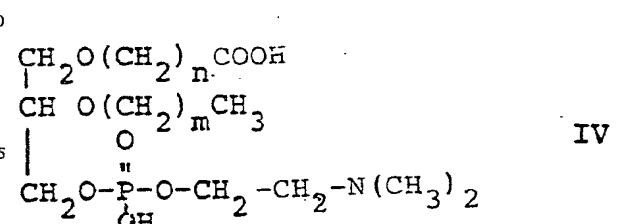
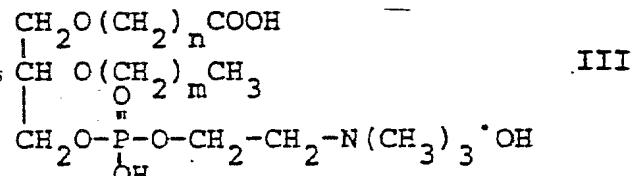
7. Verfahren nach Anspruch 3 zur Herstellung von 1-(10-Carboxydecyl)-2-hexadecyl-glycero-3-phosphoryl-N-methyläthanolamin.

8. Verfahren nach Anspruch 4 zur Herstellung von 1-(10-Carboxydecyl)-2-hexadecyl-glycero-3-phosphoryl-äthanolamin.

Die Erfindung betrifft die Herstellung von 1-( $\omega$ -Carboxy-alkyl)-2-alkyl-glycero-3-phosphatiden.

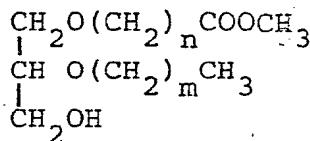
Dabei handelt es sich um eine neue Klasse von Dialkyl-phospholipiden, bei denen die 1-Alkyl-Gruppe terminal eine freie Carboxyl-Gruppe enthält. Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen besitzen sehr interessante pharmakologische und physikalische Eigenschaften. Sie können beispielsweise über die freie Carboxyl-Gruppe an freie Amino-Gruppen eines Harzes, zum Beispiel eines Säulenchromatographie-Harzes, gebunden werden. Solche trägegebundene Phospholipide sind wertvoll zur Gewinnung von reiner Lipase A<sub>2</sub>.

Bei den erfindungsgemäß erhältlichen Verbindungen handelt es sich um die neuen Verbindungen der folgenden Formeln:

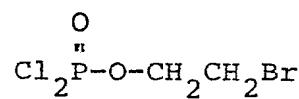


wobei jeweils n und m unabhängig voneinander eine ganze Zahl von 4-22 bedeuten.

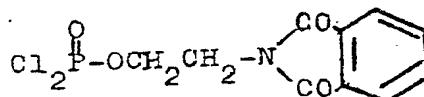
Die vorliegende Erfindung betrifft somit die Verfahren zur Herstellung der genannten Verbindungen wie sie in den Ansprü-



I



II



VI

In den erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen kann durch Variation der Grösse n und m der hydrophile beziehungsweise lipophile Charakter dieser Lipide variiert werden, was differenzierte Bindungen dieser Verbindungen mit Zellmembranen bewirkt.

Die erfindungsgemässen Verfahren werden durch die folgenden Beispiele erläutert:

#### 1. Herstellung von Ausgangsverbindungen

##### A. 2-Hexadecyl-3-benzyl-glycerin

316 g 1 Mol 2-Hexadecylglycerin werden in 600 ml Benzol mit 45 g 1,1 Mol Natriumamid gemischt. Nach Beendigung der Reaktion werden 189 g 1,5 Mol Benzylchlorid langsam zugeropft, und während 10 h am Rückfluss gekocht. Das Gemisch wird dann 3 Mal mit Wasser gewaschen, das Benzol am Vakuum abgedampft und der Rückstand am Hochvakuum bei 6,7 Pa und 210-220°C fraktioniert.

Die Ausbeute beträgt 330 g.

##### B. 1-(10-Methoxycarbonyl)-decyl-2-hexadecyl-glycerin I

203 g 0,5 Mol 2-Hexadecyl-3-benzyl-glycerin werden in 600 ml Benzol mit 25 g 0,55 Mol Natriumamid während 1 h bei 80°C gerührt und anschliessend mit 154 g 0,55 Mol 11-Brom-undecan-carbonsäure-methylester versetzt. Nach 10 stündigem Kochen am Rückfluss wird das Gemisch vorsichtig mit 100 ml Wasser zerlegt. Das Benzol wird abgetrennt, 4 mal mit je 50 ml Wasser gewaschen und am Vakuum abgedampft. Der ölige Rückstand wird in 11 Dioxan gelöst und mit 3 g Palladium-Kohle hydriert. Wasserstoff-Verbrauch 13 l. Nach der Filtration und Abdampfen des Dioxans wird der Rückstand aus 600 ml Petroläther auskristallisiert.

Die Ausbeute beträgt 230 g, F. 46°C.

##### Beispiel 1

##### 1-(10-Methoxycarbonyl)-decyl-2-hexadecyl-glycero-3-phosphorsäure-β-bromäthylester

122 g 0,5 Mol β-Bromäthylphosphorsäuredichlorid II werden in 100 ml abs. Chloroform gelöst, ins Eisbad gestellt, dann 206 g 0,4 Mol in 300 ml abs. Chloroform gelöstes 1-(10-Methoxycarbo-

chen 1-4 beschrieben sind.

Als Ausgangsstoffe dienen die Verbindungen der folgenden Formeln:

30 30 yl)-decyl-2-hexadecyl-glycerin, gemischt mit 51 g 0,5 Mol Tri-äthylamin unter Röhren langsam zugetropft. Nach 24 stündigem Stehenlassen bei Zimmertemperatur wird das Gemisch in 200 ml Pyridin und ca 500 g Eis gegossen. Die Chloroformphase wird im Scheidetrichter abgetrennt, im Vakuum eingedampft und der ölige Rückstand in 1 l Äther aufgenommen. Nach Ansäuern mit

35 verdünnter Salzsäure auf pH 3 wird die Ätherfraktion 2 Mal mit je 100 ml Wasser gewaschen und mit gesättigter Bariumacetatlösung neutralisiert. Der Äther wird abgedampft und der Rückstand 2 Mal mit je 200 ml Aceton gewaschen. Dann wird das Bariumsalz in 1 l Äther gelöst, nochmals auf pH 3 gestellt, anschliessend 2 Mal mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen 40 über Natriumsulfat wird der Äther im Vakuum abgedampft. Der ölige Rückstand wird direkt für die Weiterverarbeitung verwendet.

45 Die Ausbeute beträgt 265 g.

##### Beispiel 2

##### 1-(10-Methoxycarbonyl)-decyl-2-hexadecyl-glycero-3-phosphorylcholin

50 70 g 0,1 Mol 1-(10-Methoxycarbonyl)-decyl-2-hexadecyl-glycero-3-phosphorsäure-β-bromäthylester werden in 300 ml Benzol gelöst, mit 53 g 33%igem Trimethylamin in Äthanol versetzt. Nach 3tägigem Stehenlassen bei Zimmertemperatur werden die flüchtigen Bestandteile im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wird in 300 ml Methanol gelöst, mit 20 g Silberkarbonat versetzt und während 1 h bei Zimmertemperatur gerührt. Nach Filtration durch Tierkohle wird das Filtrat am Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird bis zur vollen Reinheit mehrmals aus Chloroform-Aceton 1:2 umkristallisiert.

60 Die Ausbeute beträgt 58 g, F 110 glasig, 190 flüssig.

##### Beispiel 3

##### 1-(10-Carboxy)-decyl-2-hexadecyl-glycero-3-phosphorylcholin III

65 7,0 g 0,01 Mol 1-(10-Methoxycarbonyl)-decyl-2-hexadecyl-glycero-3-phosphorylcholin werden mit 2,5 g in wenig gelöstem Kaliumhydroxid und 70 ml Methanol versetzt und bis zur vollständigen Verseifung bei 50°C gehalten. Das Gemisch wird dann

mit 85%iger Ameisensäure auf pH 3 eingestellt und mit 200 ml Chloroform-Wasser 1:1 ausgeschüttelt. Nach Abdampfen des Chloroforms im Vakuum wird der Rückstand aus Aceton auskristallisiert.

Die Ausbeute beträgt 6,5 g, F 110 glasig, 210 flüssig.

#### Beispiel 4

##### 1-(10-Methoxycarbonyl)-decy1-2-hexadecyl-glycero-3-phosphoryl-N,N-dimethyläthanolamin

7,0 g 0,01 Mol 1-(10-Methoxycarbonyl)-decy1-2-hexadecyl-glycero-3-phosphorsäure-β-bromäthylester werden in 30 ml Benzol gelöst und mit 7,0 g 33%igem Dimethylamin in Äthanol versetzt. Nach 24ständigem Stehenlassen bei Zimmertemperatur wird am Vakuum abgedampft. Der Rückstand wird in 70 ml Methanol gelöst, mit 2 g Silberkarbonat versetzt und während 1 h bei Zimmertemperatur gerührt. Nach Filtration durch Tierkohle wird das Filtrat am Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird aus Chloroform-Aceton 1:2 mehrmals umkristallisiert.

Die Ausbeute beträgt 5,8 g, F 85°C.

#### Beispiel 5

##### 1-(10-Carboxy)-decy1-2-hexadecyl-glycero-3-phosphoryl-N,N-dimethyläthanolamin IV

5,8 g 1-(10-Methoxycarbonyl)-decy1-2-hexadecyl-glycero-3-phosphoryl-N,N-dimethyläthanolamin werden mit 2 g in wenig Wasser gelöstem Kaliumhydroxyd und 70 ml Methanol versetzt und bis zur vollständigen Verseifung bei 50°C gehalten. Das Gemisch wird dann mit 85%iger Ameisensäure auf pH 3 eingestellt und mit 200 ml Chloroform-Wasser 1:1 ausgeschüttelt. Nach Abdampfen des Chloroforms im Vakuum wird der Rückstand aus Aceton auskristallisiert.

Die Ausbeute beträgt 5,1 g, F 60°C, glasig 160°C.

#### Beispiel 6

##### 1-(10-Methoxycarbonyl)-decy1-2-hexadecyl-glycerol-3-phosphoryl-N-methyläthanolamin

7,0 g 0,01 Mol 1-(10-Methoxycarbonyl)-decy1-2-hexadecyl-glycero-3-phosphorsäure-β-bromäthylester werden in 30 ml Benzol mit 5 g Methylbenzylamin vermischt und während 5 Tagen bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach dieser Zeit wird das Benzol im Vakuum abgedampft, der Rückstand in 50 ml Aceton gelöst und bei -20°C zum Kristallisieren gestellt. Dann werden die Kristalle abgenutscht, 3 Mal mit je 20 ml Aceton gewaschen und die Substanz in 100 ml Dioxan gelöst. Nach Zugabe von 3 g Palladium-Kohle wird hydriert. Verbrauch an Wasserstoff 300 ml. Die Palladium-Kohle wird abgenutscht und das Filtrat am Vakuum abgedampft. Der Rückstand wird 2 Mal aus Aceton auskristallisiert.

Die Ausbeute beträgt 4,8 g, F 68°C.

#### Beispiel 7

##### 1-(10-Carboxy)-decy1-2-hexadecyl-glycero-3-phosphoryl-N-methyläthanolamin V

4,8 g 1-(10-Methoxycarbonyl)-decy1-2-hexadecyl-glycero-3-phosphoryl-N-methyläthanolamin werden in 50 ml Methanol mit 2 g in wenig Wasser gelöstem Kaliumhydroxyd versetzt und bis zur vollständigen Verseifung bei 50°C gehalten. Das Gemisch wird dann mit 85%iger Ameisensäure auf pH 3 eingestellt und mit 200 ml Chloroform-Wasser 1:1 ausgeschüttelt. Nach Abdampfen des Chloroforms im Vakuum wird der Rückstand aus Aceton auskristallisiert.

Die Ausbeute beträgt 4,1 g, F 70°C, glasig 180°C.

#### Beispiel 8

##### 1-(10-Methoxycarbonyl)-decy1-2-hexadecyl-glycero-3-phosphoryläthanolamin

46 g 0,15 Mol Dichlorphosphorsäure-äthyl-phthalimid VI werden in 300 ml abs. Chloroform gelöst und langsam unter Rühren bei 0°C gleichzeitig 51,5 g 0,1 Mol 1-(10-Methoxycarbonyl)-decy1-2-hexadecyl-glycerol I und 15 g 0,15 Mol Triäthylamin zugefügt. Nach 20ständigem Stehenlassen bei Zimmertemperatur wird das Reaktionsprodukt in 50 ml Pyridin und 500 g Eis gegossen. Der Chloroformrückstand wird in 800 ml Äther und 400 ml Wasser aufgenommen und während 1 h am Rückfluss gekocht. Das Gemisch dann mit verdünnter Salzsäure auf pH 3 eingestellt. Die Ätherschicht wird von der wässrigen Phase abgetrennt, 3 Mal mit je 50 ml Wasser gewaschen, über Natrium sulfat getrocknet, filtriert und am Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in 300 ml Äthanol gelöst, 10 g Hydrazinhydrat dazugeropft und während 2 h am Rückfluss gekocht. Nach Abdampfen des Äthanol am Vakuum wird der Rückstand in 800 ml Chloroform gelöst, filtriert, abgedampft und aus 200 ml Aceton bei -20°C auskristallisiert.

Die Ausbeute beträgt 68 g, F 85°C, glasig 180°C.

#### Beispiel 9

##### 1-(10-Carboxy)-decy1-2-hexadecyl-glycero-3-phosphoryl-äthanolamin VII

68 g 1-(10-Methoxycarbonyl)-decy1-2-hexadecyl-glycero-3-phosphoryl-äthanolamin werden in 700 ml Methanol mit 30 g in wenig Wasser gelöstem Kaliumhydroxyd versetzt und bis zur vollständigen Verseifung bei 50°C gehalten. Das Gemisch wird dann mit 85%iger Ameisensäure auf pH 3 eingestellt und mit 1,41 Chloroform-Wasser 1:1 ausgeschüttelt. Nach Abdampfen des Chloroforms im Vakuum wird der Rückstand aus Aceton auskristallisiert.

Die Ausbeute beträgt 49 g, F 70°C, glasig 150°C.